

## (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. August 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/070227 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/70, 9/46, 9/20 (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01052 (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Februar 2003 (04.02.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 07 394.5 21. Februar 2002 (21.02.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RADEMACHER, Tina [DE/DE]; Eifelstrasse 34, 53498 Bad Breisig (DE). SEIBERTZ, Frank [DE/DE]; Arienhellerstr. 64, 56598 Rheinbrohl (DE). BRANDT, Petra [DE/DE]; Berliner Strasse 83, 25421 Pinneberg (DE). VON FALKENHAUSEN, Christian [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE). KRUMME, Markus [DE/DE]; Feldkircherstrasse 46, 56567 Neuwied (DE).

## Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

## Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/070227 A1

(54) Title: TASTE-MASKED FILM-TYPE OR WAFER-TYPE MEDICINAL PREPARATION

(54) Bezeichnung: GESCHMACKSMASKIERTE FILM- ODER OBLATENFÖRMIGE ARZNEIZUBEREITUNG

(57) Abstract: The invention relates to a thin film-type or wafer-type medicinal preparation for the oral administration of active ingredients. Said preparation is characterised in that it contains at least one matrix-forming polymer in which at least one active ingredient and at least one carbon-dioxide-forming agent are dissolved or dispersed.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft dünne folien- oder oblatenförmige Arzneizubereitungen zur oralen Verabreichung von Wirkstoffen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Zubereitung mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält, in welchem mindestens ein Wirkstoff und mindestens ein Kohlendioxidbildner gelöst oder dispergiert ist.

WO 03/070227

EP03/01052

1

Geschmacksmaskierte film- oder oblatenförmige  
Arzneizubereitung

5 Die Erfindung betrifft dünne, film- oder oblatenförmige, oral zu verabreichende Wirkstoffzubereitungen zur Verabreichung von Wirkstoffen, vorzugsweise von Arzneimittelwirkstoffen. Die Wirkstoffe werden dabei bevorzugt über die Mundschleimhaut verabreicht. Werden die 10 Wirkstoffzubereitungen geschluckt, so werden die Wirkstoffe im Magen und/oder im Darm freigesetzt.

Bei herkömmlichen Darreichungsformen, wie z. B. Tabletten, welche im Magen zerfallen und dort den Wirkstoff 15 freisetzen, tritt die Wirkung des Arzneimittels in der Regel erst mit erheblicher zeitlicher Verzögerung ein. Bei Tabletten, die bereits im Mund zerfallen und deren Wirkstoff über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, ist dieser Nachteil zwar abgemildert, allerdings ist dabei zu 20 beachten, daß ein beträchtlicher Anteil der Wirkstoffzubereitung mit dem Speichel in den Magen gelangt und deshalb nicht für eine schnelle Resorption via Mundschleimhaut zur Verfügung steht. Zudem kommt es nach 25 gastrointestinaler Resorption des Wirkstoffes zu einem relativ raschen metabolischen Abbau des Wirkstoffs in der Leber ("First-pass"-Effekt).

Aus diesen und anderen Gründen sind dünne Darreichungsformen, wie z. B. film- oder oblatenförmige 30 Zubereitungen, von Vorteil. Durch die geringe Dicke im Vergleich zur Fläche ergibt sich ein kurzer Diffusionsweg, wenn eine solche Arzneiform beispielsweise auf die Mundschleimhaut appliziert wird. Dies führt zu einer raschen Freisetzung des Wirkstoffs, welcher schnell und 35 direkt über die Mundschleimhaut resorbiert werden kann.

WO 03/070227

EP03/01052

2

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, 5 Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt. Dabei besteht aufgrund der homogenen Dicke, Dichte und Breite ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von 10 anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beschreibt DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial, z. B. in Form eines Trennpapiers mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach 15 Vorzerteilung in Dosiereinheiten vom Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

In der DE-OS 196 52 188 wird eine flache Arzneizubereitung beschrieben, die für die Applikation und Freisetzung des Opiat-Analgetikums Buprenorphin in der Mundhöhle geeignet 20 ist. Allerdings wird bei dieser Darreichungsform ein Großteil der darin enthaltenen Wirkstoffmenge über den Speichel in den Magen transportiert und metabolisiert, da diese Darreichungsform nicht bzw. in nicht ausreichendem Maße mucoadhäsiv ist.

25 Zwar sind die generellen Vorteile flacher Darreichungsformen im Stand der Technik bekannt, z. B. die bereits erwähnte schnellere Wirkstoffabgabe und einfache Dosierbarkeit, ferner die Möglichkeit einer diskreten 30 Einnahme, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeit, ferner Vorteile bei der Herstellung sowie die Möglichkeit der Bedruckung während der Herstellung, wodurch die Einnahmesicherheit erhöht werden kann.

WO 03/070227

EP03/01052

3

Trotz der geschilderten Vorteile haben sich solche flächenförmige Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Vermutlich schätzen viele Hersteller von Pharmazeutika den Nutzen gegenüber herkömmlichen Darreichungsformen für zu 5 gering ein, so daß es nicht lohnenswert erscheint, Produkte dieser Art zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben. Insbesondere dann, wenn es sich um einen ohnehin oral applizierbaren Wirkstoff handelt, wird der Aufwand zur Entwicklung einer alternativen 10 Darreichungsform gescheut, selbst wenn die damit verbundenen Vorteile bekannt sind.

Ein weiterer Grund dafür, daß sich flächenförmige orale Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt haben, besteht 15 vermutlich auch in einer ungenügenden Patientencompliance. Vielen Wirkstoffen ist ein bitterer Geschmack zu eigen, so daß deren orale Verabreichung, insbesondere bei Resorption des Wirkstoffes über die Mundschleimhaut, mit einem unangenehmen Geschmackserlebnis einhergeht. Diese 20 unangenehme Geschmackssensation führt zu einer geringen Akzeptanz flächenförmiger oraler Darreichungsformen bei den Patienten.

Bei Tabletten und Kapseln, die im Magen zerfallen und dort 25 den Wirkstoff freisetzen, werden die mit dem bitteren Geschmack der Wirkstoffe einhergehenden Probleme in der Regel durch einen Überziehen der Arzneiform mit einer geschmacksneutralen Beschichtung gelöst.

30 Für dünne, flächenförmige Arzneizubereitungen, die den Wirkstoff in der Mundhöhle freisetzen, kommt eine Beschichtung dieser Darreichungsform mit einem geschmacksneutralen Überzug jedoch nicht in Betracht. Dieser Ansatz einer Geschmacksmaskierung fällt insbesondere 35 bei mucoadhäsiven und/oder schnell zerfallenden

WO 03/070227

EP03/01052

4

flächenförmigen Darreichungsformen aus, bei denen der Wirkstoff möglichst rasch freigesetzt und von der Mundschleimhaut resorbiert werden soll oder bei Darreichungsformen, die als rein mukoadhäsives System über längere Zeiträume appliziert werden.

Die Aufgabe der Erfindung bestand deshalb darin, dünne flächenförmige Arzneizubereitungen zur Verabreichung von Wirkstoffen über die Mundschleimhaut bereitzustellen, die die Nachteile einer problematischen Geschmackssensation nicht mehr oder nur noch stark vermindert zeigen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch film- oder oblatenförmige Arzneizubereitungen nach Anspruch 1 und den in den Unteransprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen gelöst.

Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine Matrix aufweisen, die aus mindestens einem matrixbildenden Polymer gebildet ist und in welcher neben mindestens einem Wirkstoff auch mindestens ein Kohlendioxidbildner gelöst oder dispergiert ist.

Die Verwendung von Kohlendioxidbildnern ist bereits bei medizinischen Kaugummis beschrieben worden. So beschreibt das US Patent 4,639,368, daß Kohlendioxidbildner vorzugsweise als feine Granula mit einer Größe von weniger als 10 µm in dem Grundmaterial des Kaugummies enthalten sein können.

Als Kohlendioxid-bildende Substanzen kommen für die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen pharmazeutisch anwendbare ein- und zweibasige Salze der Kohlensäure, z.B. Alkalimetallhydrogen- oder Alkalimetallcarbonate, Erdalkalimetallcarbonate oder Ammoniumcarbonat und deren

WO 03/070227

EP03/01052

5

Mischungen in Betracht, jedoch können auch andere, physiologisch unbedenkliche Kohlendioxidbildner verwendet werden. Als bevorzugte Kohlendioxid-freisetzende Substanzen sind Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, 5 Kaliumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat zu nennen. Kohlendioxid-bildende Substanzen sind dem Fachmann bekannt und können in Kombination wirksam sein.

Den genannten Carbonaten kann zur Verstärkung der  $\text{CO}_2$ -10 Entwicklung die in Brauseformulierungen übliche Säurekomponente, z.B. Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat, Natriumascorbat oder Natriumcitrat, zugesetzt sein. So kann durch Zutritt von Wasser eine Reaktion zwischen der Säure und 15 beispielsweise einem wasserlöslichen Bikarbonatsalz als Kohlendioxidbildner Kohlendioxid gebildet werden, nachdem die orale Arzneizubereitung appliziert wurde. Als Säuren für die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen können beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure, Adipinsäure, 20 Apfelsäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Metaweinsäure, Gluconsäure; Milchsäure oder Phosphorsäure verwendet werden. Besonders bevorzugt werden organische Säuren, die zum menschlichen Verzehr geeignet sind. Außerdem kann der Zusatz von Säureregulatoren von 25 Vorteil sein, wie z.B. Salze der Essigsäure.

In Verbindung mit einer Säure, aber auch ohne Säure, werden überraschenderweise die Geschmacksempfindungen bei oraler Applikation einer erfindungsgemäßen Arzneizubereitung 30 derart verändert, daß bitter schmeckende Substanzen bzw. Wirkstoffe diese unangenehme Geschmackssensation nicht mehr oder nur noch stark vermindert zeigen.

Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen sind für eine 35 Vielzahl unterschiedlicher Wirkstoffe geeignet.

Voraussetzung für eine transmucosale, z. B. buccale oder sublinguale, Applikation im Mundraum ist jedoch, daß die orale Mucosa für den Wirkstoff eine ausreichende Permeabilität aufweist, unter Berücksichtigung der 5 notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Bei erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen, die geschluckt werden sollen, ist Voraussetzung, daß die Wirkstoffe im Magen und/oder 10 Darm resorbiert werden.

Beispiele für Wirkstoffe, die geeignet sind, um mit der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung verabreicht zu werden, sind Antipyretika und Analgetika, beispielsweise Ibuprofen, 15 Acetaminophen oder Aspirin; Laxantia, beispielsweise Phenolphthaleindiocetylatriumsulfosuccinat; Appetitzügler, beispielsweise Amphetamine, Phenylpropanolamin, Phenylpropanolaminhydrochlorid oder Coffein; Antiazida, beispielsweise Calciumcarbonat; Antiasthmatische, 20 beispielsweise Theophyllin; Antidiuretika, beispielsweise Diphenoxylathadrochlorid; Mittel gegen Blähungen, beispielsweise Simethecon; Migränemittel, beispielsweise Ergotamintartrat; Psychopharmaka, beispielsweise Haloperidol; Spasmolytika oder Sedativa, beispielsweise 25 Phenobarbitol (mit oder ohne Atropin); Antihyperkinetika, beispielsweise Methyldopa oder Methylphenidat; Tranquilizer, beispielsweise Benzodiazepine, Hydroxinmeprobramate oder Phenothiazine; Antihistaminika, beispielsweise Astemizol, Chlorpheniraminmaleat, 30 Pyridaminmaleat, Doxlaminsuccinat, Brompheniraminmaleat, Phenyltoloxamincitrat, Chlorycyclizinhdrochlorid, Pheniraminmaleat oder Phenindamintartrat; Dekongestionsmittel, beispielsweise Phenylpropanolaminhydrochlorid, Phenylephrinhydrochlorid, 35 Pseudoephidrinhydrochlorid, Pseudoephidrinsulfat,

Phenylpropanolaminbitartrat oder Ephedrin; Beta-Rezeptorblocker, beispielsweise Propanolol; Alkoholentwöhnungsmittel, beispielsweise Disulfiram; Antitussiva, beispielsweise Benzocain, Dextrometorphan,

5 Dextrometophanhydrobromid, Noscapin, Carbetapentancitrat oder Chlophedianolhydrochlorid; Fluorergänzungsmittel, beispielsweise Natriumfluorid; Lokalantibiotika, beispielsweise Tetracycline oder Cleocin; Corticosteroidergänzungsmittel, beispielsweise Predinolon

10 oder Prednisolon; Mittel gegen Kropfbildung, beispielsweise Colchicin oder Allopurinol; Antiepileptika, beispielsweise Phenytoinnatrium; Mittel gegen Dehydrierung, beispielsweise Elektrolytergänzungsmittel; Antispasika, beispielsweise Cetylpyridiniumchlorid; nicht-steroidale

15 entzündungshemmende Wirkstoffe (Antiphlogistika), beispielsweise Acetaminophen, Ibuprofen, Dexibuprofenlysinat, Naproxen oder deren Salze; gastrointestinale Wirkstoffe, beispielsweise Loperamid oder Famotidin; verschiedene Alkaloide, beispielsweise

20 Codeinphosphat, Codeinsulfat oder Morphin; Ergänzungsmittel für Spurenelemente, beispielsweise Kaliumchlorid, Zinkchlorid, Calciumcarbonate, Magnesiumoxid oder andere Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze; Vitamine; Ionenaustauscherharze, beispielsweise

25 Cholestyramin; Cholesterol- und Lipidsenker; Antiarrhythmetika, beispielsweise N-Acetylprocainamid; oder Expectorantien, beispielsweise Guaifenesin.

Insbesondere sind die folgenden Wirkstoffe zu nennen:

30 Ketoprofen, Ibuprofen, Loperamid, Selegelin, Atipamezole, Nikotin, Chinin, Bruzine, Paracetamol, Dextromethorphan, Coffein und andere Xanthine wie Theophiline und Theobromine, Pyrazolon wie Metamizol, Magnesiumsulfat, Zopiclon oder Zolpidem.

WO 03/070227

EP03/01052

Ferner kommen als Wirkstoffe auch pharmakologisch aktive Substanzen in Betracht, die in den nachfolgend genannten Klassen oder Gruppen enthalten sind:

α-adrenerge Agonisten; β-adrenerge Agonisten; α-adrenerge 5 Blocker; β-adrenerge Blocker; Alkohol-Entwöhnungsmittel; Aldose-Reductase-Inhibitoren; Anabolica; narkotische Analgetica, vorzugsweise Codeine, Morphinderivate; nicht-narkotische Analgetica, vorzugsweise Salicylate und deren Derivate; Androgene; Anaesthetica; Appetitzügler; 10 Anthelmintica (wirksam gegen Cestoden, Nematoden, Onchocerca, Schistosomen oder Trematoden); Anti-Akne-Wirkstoffe; Anti-Allergica, Antiamöbica (amöbizide Wirkstoffe); Anti-Androgene; Wirkstoffe gegen Angina pectoris; 15 Antiarrhythmica; anti-arteriosklerotische Wirkstoffe; anti-arthritische / antirheumatische Wirkstoffe; antibakterielle Wirkstoffe (Antibiotica), vorzugsweise Aminoglycoside, Amphenicole, Ansamycine, β-Lactame (insbesondere Carbapeneme, Cephalosporine, Cephamycine, Monobactame, 20 Oxacepheme, Penicilline), Lincosamide, Macrolide, Polypeptide, Tetracycline; synthetische antibakterielle Wirkstoffe, vorzugsweise 2,4-Diaminopyrimidine, Nitrofurane, Chinolone und -analoge, Sulfonamide, Sulfone; Anticholinergica; Anticonvulsiva; Antidepressiva, 25 vorzugsweise bipyklische Antidepressiva, Hydrazide, Hydrazine, Pyrrolidone, tetrazyklische Antidepressiva; trizyklische Antidepressiva, polycyclische Imide; antidiabetische Mittel, vorzugsweise Biguanide, Sulfonylharnstoff-Derivate; antidiarrhöische Wirkstoffe; 30 Antidiuretica; Anti-Estrogene; Antimykotica / fungizide Wirkstoffe, vorzugsweise Polyene; synthetische Antimykotica / fungizide Wirkstoffe, vorzugsweise Allylamine, Imidazole, Triazole; Antiglaukom-Wirkstoffe; Antigonadotropine; Wirkstoffe gegen Gicht; Antihistaminica, vorzugsweise 35 Alkylamin-Derivate, Aminoalkyl-Ether, Ethylendiamin-

WO 03/070227

EP03/01052

9

Derivate, Piperazine, trizyklische Verbindungen (insbesondere Phenothiazine); antihyperlipoproteinämische Wirkstoffe (Lipidsenker), vorzugsweise Aryloxyalkansäure-Derivate (insbesondere Clofibrinsäurederivate und -analoge), Gallensäuren-sequestrierende (maskierende) Substanzen, HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Nicotinsäure-Derivate, Schilddrüsenhormone und Analoge davon; antihypertonische / blutdrucksenkende Wirkstoffe, vorzugsweise Benzothiadiazin-Derivate, N-Carboxyalkyl-(Peptid/Lactam)-Derivate, Guanidin-Derivate, Hydrazine / Phthalazine, Imidazol-Derivate, quaternäre Ammoniumverbindungen, Chinazolin-Derivate, Reserpin-Derivate, Sulfonamid-Derivate; Wirkstoffe gegen Schilddrüsenüberfunktion; Wirkstoffe gegen Hypotonie; Wirkstoffe gegen Schilddrüsen-Unterfunktion; nicht-steroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (Antiphlogistica), vorzugsweise Aminoarylcarbonsäure-Derivate, Arylessigsäure-Derivate, Arylbuttersäure-Derivate, Arylcarbonsäure-Derivate, Arylpropionsäure-Derivate, Pyrazole, Pyrazolone, Salicylsäure-Derivate, Thiazincarboxamide; Anti-Malaria-Wirkstoffe, vorzugsweise Chinin und dessen Salze, Säuren und Derivate; Anti-Migräne-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Übelkeit; antineoplastische Wirkstoffe, vorzugsweise alkylierende Agenzien (insbesondere Alkylsulfonate, Aziridine, Ethylenimine und Methylmelamine, Stickstoffsenfgase, Nitrosoharnstoffe), antibiotische Wirkstoffe, Antimetabolite (insbesondere Folsäure-Analoge, Purin-Analoge, Pyrimidin-Analoge), Enzyme, Interferone, Interleukine; hormonale antineoplastische Wirkstoffe, vorzugsweise Androgene, anti-adrenale Wirkstoffe, Anti-Androgene, Anti-Estrogene (insbesondere Aromatase-Inhibitoren); antineoplastische Diätzusätze; Anti-Parkinson-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Phäochromocytome; Wirkstoffe gegen Pneumocystis; Wirkstoffe zur Behandlung von Prostata-Hypertrophie; Anti-Protozoen-

WO 03/070227

EP03/01052

10

Wirkstoffe, vorzugsweise gegen Leishmania, Trichomonas, Trypanosoma; antipruritische Wirkstoffe; Antipsoriasis-Wirkstoffe; antipsychotische Wirkstoffe, vorzugsweise Butyrophenone, Phenothiazine, Thioxanthene, andere tricyclische Wirkstoffe, 4-Arylpiperazine, 4-Arylpiperidine; antipyretische Wirkstoffe; Mittel gegen Rickettsien; Mittel gegen Seborrhöe; Antiseptica, vorzugsweise Guanidine, Halogene und Halogen-Verbindungen, Nitrofurane, Phenole, Chinoline; antispastische / krampflösende Wirkstoffe; 5 Antithrombotica; Antitussiva; Anti-Ulcus-Wirkstoffe; Uricostatica (Antiurolithica); Antivenenum; antivirale Wirkstoffe, vorzugsweise Purine, Pyrimidinone; Anxiolytica, vorzugsweise Arylpiperazine, Benzodiazepin-Derivate, Carbamate; Benzodiazepin-Antagonisten; Bronchodilatatoren, 10 vorzugsweise Ephedrin-Derivate, quaternäre Ammonium-Verbindungen, Xanthin-Derivate; Calciumkanal-Blocker, vorzugsweise Arylalkylamine, Dihydropyridin-Derivate, Piperazin-Derivate; Calcium-Regulatoren; Cardiotonica; Chelat- bzw. Komplexbildner; Cholecystokinin-Antagonisten; 15 choleolitholytische Wirkstoffe; Choleretica; Cholinergica; Cholinesterase-Inhibitoren; Cholinesterase-Reaktivatoren; ZNS-Stimulantien; Dekongestionsmittel; prophylactische Mittel gegen Zahnskaries; Depigmentierungs-Mittel; Diuretica, vorzugsweise organische Quecksilberverbindungen, 20 Pteridine, Purine, Steroide, Sulfonamid-Derivate, Uracile; Dopaminrezeptor-Agonisten; Wirkstoffe gegen Ektoparasiten; Enzyme, vorzugweise Verdauungsenzyme, Penicillin-inaktivierende Enzyme, proteolytische Enzyme; Enzym-induzierende Wirkstoffe; steroidale und nicht-steroidale 25 Estrogene; Magensekretion-Inhibitoren; Glucocorticoide; Gonaden-stimulierende Wirkstoffe; gonadotrope Hormone; Wachstumshormon-Inhibitoren; Wachstumshormon-Releasing-Faktor; Wachstums-Stimulantien; hämolytische Wirkstoffe; Heparin-Antagonisten; hepatoprotektive Mittel, Wirkstoffe 30 zur Behandlung von Leberkrankheiten; Immunomodulatoren; 35

Immunsupprimierende Wirkstoffe; Ionenaustauscher-Harze;  
Laktation-stimulierende Hormone; LH-RH-Agonisten; lipotrope  
Wirkstoffe; Mittel gegen Lupus erythematosus;  
Mineralocorticoide; Miotica; Monoaminoxidase-Inhibitoren;

5 Mucolytica; Muskelrelaxantien; Narcotica-Antagonisten;  
neuroprotektive Wirkstoffe; Nootropica; Ophthalmica;  
Ovarialhormone; Oxytozica; Pepsin-Inhibitoren; Peristaltik-  
Stimulantien; Progestogene; Prolactin-Inhibitoren;  
Prostaglandine und -analoge; Protease-Inhibitoren; Atmungs-  
10 Stimulantien; Sklerosierungsmittel; Sedativa / Hypnotica,  
vorzugsweise acyclische Ureide, Alkohole, Amide,  
Barbitursäure-Derivate, Benzodiazepin-Derivate, Bromide,  
Carbamate, Chloral-Derivate, Piperidindione, Chinazolon-  
Derivate; Thrombolytica; thyreotrope Hormone; Uricosurica;

15 Vasodilatatoren (cerebral); Vasodilatatoren (coronar);  
Vasodilatatoren (peripher); vasoprotektive Mittel;  
Vitamine, Vitamin-Vorstufen, Vitamin-Extrakte, Vitamin-  
Derivate; Wundmittel.

20 Wirkstoffe mit besonders unangenehmen Geschmack sind  
antibakterielle Mittel auf Basis der Pyridoncarboxylsäure,  
wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-Difluor-7-(cis-3,5-  
dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinolon-3-  
carboxylsäure als besonders unangenehm angesehen wird,  
25 Enoxacin, Pipemidicsäure, Ciprofloxacin, Ofloxacin und  
Pefloxacin, Antiepileptika wie Zonisamid,  
Makrolidantibiotika wie Erathromycin, Beta-  
Lactamantibiotika wie Penicilline oder Cephalosporine,  
psychotrope Wirkstoffe wie Chlorpromazin, Wirkstoffe wie  
30 Sulpyrin, oder mittel gegen Geschwüre wie Cimetidin.

Die vorstehende Liste von Wirkstoffen, die mit der  
erfindungsgemäßen Darreichungsform verabreicht werden  
können, ist nicht abschließend. Die vorliegende Erfindung  
35 umfaßt auch solche Zubereitungen, welche eine Kombination

WO 03/070227

EP03/01052

12

von zwei oder mehr Wirkstoffen enthalten. Eine solche Zubereitung kann in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft sein, da sich beliebige, therapeutisch sinnvolle Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Zubereitung einarbeiten lassen.

5 Dadurch können mehrere gleichzeitig auftretende Symptome oder Zustände durch eine fixe Wirkstoffkombination in einem einzigen Medikament behandelt werden.

Um eine Wirkstoffaufnahme über die Mundschleimhaut zu unterstützen, ist gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Zusatz von Agenzien vorgesehen, welche die Wirkstoffaufnahme beschleunigen (Permeationsenhancer). Als Permeationsenhancer kommen insbesondere in Betracht: Propandiol, Dexpantenol, Ölsäure; der/die

15 Permeationsenhancer können beispielsweise aus folgender Gruppe ausgewählt sein: Gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe, geradkettige oder verzweigtkettige Fettalkohole, Dimethylsulfoxid, Propylenglykol, Decanol, Dodecanol, 2-Octyldodecanol, Glycerin, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluol-amid), Solketal, Ethanol oder andere Alkohole, Menthol und andere ätherische Öle oder Bestandteile ätherischer Öle, Laurinsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol und

20 Dexpantenol; die vorstehende Aufzählung ist nicht abschließend.

Auch Kombinationen von zwei oder mehreren Enhancersubstanzen lassen sich vorteilhaft einsetzen.

30 Die Wirkstoffaufnahme lässt sich ferner mittels durchblutungsfördernder Stoffe verbessern, welche den erfindungsgemäßen Zubereitungen zugesetzt werden können. Hierzu zählen insbesondere Menthol, Eukalyptol, Ginkgo-Extrakt, Geranium-Öl, Campher, Krauseminzöl, 35 Wacholderbeerenöl und Rosmarin. Diese

WO 03/070227

EP 03/01052

13

durchblutungsfördernden Stoffe können einzeln oder in Kombination, oder auch in Kombination mit einem oder mehreren der vorgenannten Permeationsenhancer-Stoffe eingesetzt werden.

5

Gemäß einer besonderen Ausführungsform sind die erfundungsgemäßen film- oder oblatenförmigen Arzneizubereitungen zerfallsfähig. Sie können beispielsweise als schnell zerfallende, d. h. innerhalb 10 eines Zeitraums von 1 Sekunde bis 3 Minuten, oder langsam zerfallende, d. h. innerhalb eines Zeitraums von 3 bis 15 Minuten, Darreichungsform ausgelegt sein. Aber auch Darreichungsformen, die lutschbar sind, sind Gegenstand der vorliegenden Erfundung.

15

Systeme, die mucoadhäsig sind, aber nicht oder sehr langsam zerfallen bzw. erodieren, müssen nach erfolgter Wirkstofffreisetzung entfernt werden, wobei die Verweildauer des Systems bis zu mehrere Stunden betragen 20 kann.

Der Zerfallsvorgang sollte innerhalb von 15 min im wesentlichen beendet sein, sofern die auf der Schleimhaut haftende Arzneiform während dieser Zeit von einem wässrigen 25 Medium, z. B. einer Körperflüssigkeit, umgeben war. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfundung sind die Arzneiformen so gestaltet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen.

30 Die angegebenen Zerfallszeiten beruhen auf der Zerfallszeitenmessung nach Pharm. Eur. 2.9.1 "Zerfallszeiten von Tabletten und Kapseln." Die angegebenen Zerfallszeiten können durch die Verwendung von matrixbildenden Polymeren, welche unterschiedliche 35 Zerfalls- bzw. Löslichkeitscharakteristiken haben, in den

WO 03/070227

EP03/01052

14

genannten Bereichen eingestellt werden. Beispielsweise zerfällt eine Arzneizubereitung auf der Basis von Polyvinylalkohol erheblich schneller als eine HPMC-Arzneizubereitung. Durch Mischen entsprechender

5 Polymerbestandteile lässt sich also die Zerfallszeit justieren. Darüber hinaus sind Sprengmittel bekannt, welche Wasser in die Matrix "ziehen" und diese von innen her aufsprengen. Folglich können auch solche Sprengmittel zwecks Einstellung der Zerfallszeit zugesetzt werden.

10 Die Matrix der erfindungsgemäßen schnell zerfallenden Darreichungsformen enthält als Grundsubstanzen ein wasserlösliches Polymer, oder Mischungen solcher Polymere. Dabei werden bevorzugt synthetische oder teilsynthetische

15 Polymere oder Biopolymere natürlichen Ursprungs verwendet, die filmbildend und wasserlöslich sind. Besonders geeignet sind Polymere, die vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, welche Cellulosederivate, Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol<sup>®</sup>), Polyacrylate und Polyvinylpyrrolidon umfasst.

20 Unter den Cellulosederivaten werden Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und

25 Methylcellulose besonders bevorzugt. Ebenfalls bevorzugt sind wasserlösliche Polysaccharide, die pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sind, insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane und Pektine. Ferner sind auch Proteine, vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende

30 Proteine, geeignet. Ferner sind Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate; Polyethylenoxid, insbesondere die Typen Polyox 10, Polyox 80, Polyox 205, Polyox 301, Polyox 750 (Fa. Union Carbide); Copolymere aus Methylvinyl-

35 Ether und Maleinsäure-Anhydrid (Gantrez-Copolymere,

WO 03/070227

EP03/01052

15

insbesondere die Typen ES, MS, S; Fa. ISP Global Technologies GmbH) geeignet.

Für den Aufbau einer den Wirkstoff langsam freisetzenden 5 Matrix kommen vorzugsweise Polymere zum Einsatz, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, die Cellulose-Ether, bevorzugt Ethylcellulose, sowie Polyvinylalkohol, Polyurethan, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate und Derivate und Copolymerisate der vorgenannten Polymere umfaßt.

10 Die niedrige Löslichkeit oder Unlöslichkeit des Polymerfilms in wäßrigem Milieu, oder auch dessen wasserresistente Ausgestaltung, hat zur Folge, daß die Wirkstoffabgabe nur langsam auf dem Diffusionswege erfolgt, 15 mit - bei geeigneter Formulierung - niedrigem Diffusionskoefizienten. Dies bewirkt eine langsame Wirkstoffabgabe.

Um die Löslichkeit bzw. die Freisetzungsgeschwindigkeit der 20 langsam freisetzenden Schicht(en) zu verringern, kann die Polymerschicht einer Temperung unterworfen werden. So kann beispielsweise ein hochhydrolysiertes Polyvinylalkohol als Basispolymer für die nicht lösliche, langsam freisetzende Schicht eingesetzt werden, wenn dieser durch Temperung 25 unlöslich gemacht wird.

Die Wirkstoffabgabe erfolgt bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen auf dem Wege der Permeation durch die orale Mucosa. Voraussetzung hierfür ist, daß die flächige 30 Zubereitung während der Applikationsdauer, d. h. möglichst bis zur erfolgten Auflösung bzw. Zerfall der Zubereitung, in engem Kontakt mit der Mucosa steht. Durch die Auswahl geeigneter Hilfsstoffe läßt sich ein verbesserter Kontakt der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung mit der 35 Mundschleimhaut herbeiführen. Deshalb enthält die Arzneizubereitung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung einen haftungsvermittelnden Hilfsstoff oder

WO 03/070227

EP P03/01052

16

ein Hilfsstoffgemisch, welches der Zubereitung bio- oder mucoadhäsive Eigenschaften verleiht. Von bestimmten pharmazeutisch gebräuchlichen, oral applizierbaren Hilfsstoffen ist bekannt, daß sie schleimhauthaftende 5 Eigenschaften aufweisen. Beispiele für solche mucoadhäsiven Substanzen sind Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose, Tragant, Alginsäure, Gelatine und Gummi arabicum. Darüber hinaus ist von verschiedenen nicht mucoadhäsiven Stoffen bekannt, daß 10 sie in bestimmten Mischungsverhältnissen ebenfalls mucoadhäsive Eigenschaften ausbilden. Ein Beispiel für ein solches Gemisch ist Glycerinmonooleat/Wasser im Verhältnis 84:16 (Engström et al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], Nr. 2, S. 14-17). 15 Bei der Verwendung bio- oder mucoadhäsiver Hilfsstoffe ist ein zwei- oder mehrschichtiger Aufbau der Darreichungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung zu bevorzugen. Dadurch, daß nur die der Mundschleimhaut zugewandte bzw. mit dieser 20 in Kontakt befindliche Schicht oder Schichten mucoadhäsiv ausgerüstet ist bzw. sind, nicht aber die distal oder außen gelegene Schicht oder Schichten, kann vermieden werden, daß die Zubereitung während der Anwendungsdauer verschiedene Schleimhautpartien miteinander verklebt, was zu erheblichen 25 Mißempfindungen bei der Anwendung führen würde. Bevorzugte Ausführungsformen sind deshalb zwei- oder mehrschichtig aufgebaut, wobei eine der beiden Schichten, bzw. bei mehrschichtigem Aufbau eine der Schichten, bio- oder mucoadhäsive Eigenschaften besitzt. Dieser Aufbau ist 30 bevorzugt bei nicht oder sehr langsam zerfallenden bzw. erodierenden Systemen.

Bei Ausführungsformen, welche neben mucoadhäsiven auch nicht mucoadhäsive Schichten enthalten, werden die 35 letztgenannten vorzugsweise so ausgestaltet, daß sie eine im Vergleich zur bio- oder mucoadhäsiven Schicht geringere

WO 03/070227

EP03/01052

17

Permeabilität für den Wirkstoff besitzt bzw. besitzen. Hierdurch kann vermieden werden, daß Wirkstoff in den Speichel der Mundhöhle freigesetzt wird, was zu Wirkstoffverlusten führen würde.

5 Die genannten Arzneizubereitungen sind vergleichsweise dichte Gebilde und weisen bevorzugt eine Dichte zwischen 0,3 g/cm<sup>3</sup> und 1,7 g/cm<sup>3</sup> auf, besonders bevorzugt zwischen 0,5 g/cm<sup>3</sup> und 1,5 g/cm<sup>3</sup>, und am meisten bevorzugt zwischen 10 0,7 g/cm<sup>3</sup> und 1,3 g/cm<sup>3</sup>.

Die Gesamtdicke der erfindungsgemäßen Zubereitungen beträgt vorzugsweise 5 µm bis 10 mm, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm. Die 15 Arzneizubereitungen können vorteilhaft runde, ovale, ellipsenförmige, drei-, vier- oder vieleckige Formen aufweisen, sie können aber auch eine beliebig gerundete Form haben.

20 Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist üblicherweise glatt; jedoch kann es vorteilhaft sein, die Oberfläche mit Erhebungen und Vertiefungen zu versehen, z. B. in Gestalt von Noppen oder Rillen.

25 Die Erfindung schließt auch Zubereitungen der genannten Art mit ein, die in Form dünner, fester Schäume vorliegen. Wafer in Form dünner Schäume sind vorteilhaft, da sie auf Grund ihrer großen spezifischen Oberfläche schnell anhaften, andererseits aber auch schnell zerfallen. Die 30 Dichte dieser verfestigten Schäume liegt vorzugsweise zwischen 0,01 g/cm<sup>3</sup> und 0,8 g/cm<sup>3</sup>, besonders bevorzugt zwischen 0,08 g/cm<sup>3</sup> und 0,4 g/cm<sup>3</sup>, und am meisten bevorzugt zwischen 0,1 g/cm<sup>3</sup> und 0,3 g/cm<sup>3</sup>. Bei der Berechnung der Dichte wird das durch den Gesamtkörper des Schaums 35 ausgefüllte oder umhüllte Volumen zugrunde gelegt.

WO 03/070227

EP03/01052

18

Die genannten Schäume können durch Einleiten und Dispergieren von Gasen mit Hilfe spezieller Schaumauftschlag-Vorrichtungen erzeugt werden, oder durch das Lösen von Gas unter Druck und anschließende Entspannung 5 der Lösung.

Die Matrix der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen weist mindestens ein matrixbildendes Polymer auf. Das oder die matrixbildende(n) Polymer(e) stellt/stellen einen 10 wesentlichen Bestandteil der Matrix dar; der Polymer-Anteil beträgt mindestens 3 Gew.-% und höchstens 98 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung. Die mucoadhäiven Eigenschaften sowie die Zerfalls- 15 Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt.

Um die Anhaftungstendenz der Darreichungsformen weiter zu 20 vermindern, kann zusätzlich von der Maßnahme Gebrauch gemacht werden, daß die Oberflächen der Darreichungsform uneben oder unregelmäßig geformt sind, vorzugsweise wellenförmig oder reliefartig. Eine solche unregelmäßige Oberflächenstruktur kann beispielsweise durch die in die 25 Polymermatrix eingebrachten blasenförmigen Hohlräume verursacht werden.

Neben den matrixbildenden Polymeren können der Matrix wahlweise Hilfsstoffe zugesetzt werden. Hierfür kommen 30 Füllstoffe (z. B.  $\text{SiO}_2$ ); Farbstoffe und Pigmente (z. B. Chinolingelb oder  $\text{TiO}_2$ ); Sprengmittel, insbesondere Sprengmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen (z. B. Aerosil); Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie TWEEN<sup>®</sup> 35 oder polyethoxylierte Fettalkohole wie BRIJ<sup>®</sup>); Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin); Süßstoffe (z. B.

WO 03/070227

P03/01052

19

Aspartam, Saccharin); Konservierungsmittel (z. B. Sorbinsäure und deren Salze) und Aromastoffe in Betracht.

Ferner können als Hilfsstoffe auch Stabilisatoren oder 5 Antioxidantien hinzugefügt werden, wie z. B. Ascorbylpalmitat, Natriumdisulfit, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin C; sowohl einzeln als auch in Kombination untereinander, oder in Kombination mit anderen Hilfsstoffen.

10 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher.

15 Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird an Hand der nachfolgenden Rezepturen beispielhaft erläutert, ohne dass der Umfang der Erfindung dadurch eingeschränkt wird:

20 Beispiel:

	Beispiel 1	Beispiel 2
Metolose 60 SH 50	45,0	45,0
Aspartam	10,0	10,0
Mannitol	10,0	10,0
Menthol	5,0	5,0
Aroma	10,0	5,0
Titandioxid	-	5,0
Natriumhydrogencarbonat	10,0	10,0
Loperamid	10,0	10,0

Bei einem Geschmackstest hat sich gezeigt, daß der Zusatz 25 von 10 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat, was 2,0 mg/Wafer entspricht, zu einem vollständigen Verschwinden der bitteren Geschmacksempfindung von Loperamid führte.

WO 03/070227

EP03/01052

20

## Ansprüche

1. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält, in welchem mindestens ein Wirkstoff und mindestens ein Kohlendioxidbildner gelöst oder dispergiert ist.
2. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoff(en) über die Mundschleimhaut geeignet ist.
3. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oder zumindest einer der Kohlendioxidbildner aus der Gruppe ausgewählt ist, die Natriumhyrdogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat umfaßt.
4. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlendioxidbildner in einer Menge von 2 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 30 Gew.-%, und besonders bevorzugt von 7 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Arzneizubereitung, in der Arzneizubereitung enthalten ist.
5. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Säurekomponente enthält.
6. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Säurekomponente aus der Gruppe ausgewählt ist, die Zitronensäure, Weinsäure, Adipinsäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure,

WO 03/070227

P03/01052

21

Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Metaweinsäure, Milchsäure und Phosphorsäure umfaßt.

7. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach  
5 Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Säurekomponente aus der Gruppe ausgewählt ist, die Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat und Kaliumdihydrogenphosphat umfaßt.

10 8. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Permeationsenhancer und/oder mindestens einen durchblutungsfördernden Stoff enthält.

15 9. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Permeationsenhancer aus der Gruppe ausgewählt ist, die gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe, geradkettige oder verzweigtkettige  
20 Fettalkohole, Dimethylsulfoxid, Propylenglykol, Decanol, Dodecanol, 2-Octyldodecanol, Glycerin, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-mono-ethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluolamid), Solketal, Ethanol oder andere Alkohole, Menthol und andere ätherische  
25 Öle oder Bestandteile ätherischer Öle, Laurinsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol und Dexpanthenol umfasst.

30 10. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der durchblutungsfördernde Stoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die Menthol, Eukalyptol, Ginkgo-Extrakt, Geranium-Öl, Campher, Krauseminzöl, Wacholderbeerenöl und Rosmarin umfasst.

WO 03/070227

P03/01052

22

11. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie innerhalb von 15 min, bevorzugt innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 Sekunden nach 5 Einbringen in ein wässriges Medium zerfällt.

12. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das/die matrixbildende(n) Polymer(e) aus der 10 Polyvinylalkohol, Cellulosederivate, Stärke und Stärkederivate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylate, Polyethylenoxid und Copolymeren aus Methylvinyl-Ether und Maleinsäure-Anhydrid umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind, wobei die Gruppe 15 der Cellulosederivate bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose umfaßt.

20 13. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das/die matrixbildende(n) Polymer(e) aus der Gruppe ausgewählt ist, die Cellulose-Ether, bevorzugt Ethylcellulose, sowie 25 Polyvinylalkohol, Polyurethan, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate und Derivate und Copolymerisate der vorgenannten Polymere umfaßt.

14. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem 30 der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneizubereitung einen Hilfsstoff enthält, welcher der Zubereitung mucoadhäsive Eigenschaften verleiht.

15. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach 35 Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus

WO 03/070227

P03/01052

23

der Gruppe ausgewählt ist, die Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose, Traganth, Alginsäure, Gelatine und Gummi arabicum oder ein Gemisch davon umfaßt.

5

16. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform zwei- oder mehrschichtig aufgebaut ist, wobei nur die der Mundschleimhaut zugewandte bzw. mit dieser in Kontakt befindliche Schicht oder Schichten mucoadhäsig ausgerüstet ist bzw. sind.

17. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht-mucoadhäiven Schichten eine geringere Permeabilität für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe aufweisen.

18. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie flächenförmig ist, wobei die Dichte dieser flächenförmigen Zubereitung vorzugsweise zwischen 0,3 g/cm<sup>3</sup> und 1,7 g/cm<sup>3</sup>, besonders bevorzugt zwischen 0,5 g/cm<sup>3</sup> und 1,5 g/cm<sup>3</sup>, und am meisten bevorzugt zwischen 0,7 g/cm<sup>3</sup> und 1,3 g/cm<sup>3</sup> liegt.

25

19. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Gesamtdicke 5 µm bis 10 mm, bevorzugt 30 µm bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm beträgt.

30

20. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine runde oder ellipsenförmige oder ovale Form, oder eine drei-, vier- oder vieleckige Form, oder eine unregelmäßig gerundete Form aufweist.

WO 03/070227

P03/01052

24

21. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als fester Schaum vorliegt, wobei die Dichte dieses verfestigten Schaumes vorzugsweise zwischen 0,01 g/cm<sup>3</sup> und 0,8 g/cm<sup>3</sup>, besonders bevorzugt zwischen 0,08 g/cm<sup>3</sup> und 0,4 g/cm<sup>3</sup>, und am meisten bevorzugt zwischen 0,1 g/cm<sup>3</sup> und 0,3 g/cm<sup>3</sup> liegt.

10 22. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymer-Anteil der Matrix mindestens 3 Gew.-% und höchstens 98 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, beträgt.

20 23. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Hilfsstoff enthält, wobei der/die Hilfsstoffe aus der Füllstoffe, Farbstoffe, Sprengmittel, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien und Aromastoffe umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

25 24. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher enthält.

30 25. Verwendung der film- oder oblatenförmigen Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Verabreichung von Wirkstoff(en), vorzugsweise mindestens eines Wirkstoffs mit bitterem Geschmack.

WO 03/070227

P03/01052

25

26. Verwendung der film- oder oblatenförmigen  
Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 zur  
Verabreichung von Wirkstoff(en) an eine Schleimhaut eines  
menschlichen oder tierischen Organismus, vorzugsweise zur  
5 oralen Verabreichung.

27. Verfahren zum oralen Verabreichen von pharmazeutischen  
Wirkstoff(en) mit bitterem Geschmack, gekennzeichnet durch  
das Applizieren einer film- oder oblatenförmigen  
10 Arzneizubereitung, die zusätzlich zu dem Wirkstoff einen  
Kohlendioxidbildner enthält, der bei Zutritt wässriger  
Medien Kohlendioxid freisetzt.

15 28. Verfahren nach Anspruch 27, gekennzeichnet durch die  
Applikation von in wässrigen Medien zerfallsfähigen  
Arzneizubereitungen.

20 29. Verfahren nach Anspruch 27 oder 28, gekennzeichnet  
durch das Applizieren einer mucoadhäsiven Arzneizubereitung  
auf der oralen Schleimhautoberfläche dieses Organismus.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61K9/70 A61K9/46 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/006677 A1 (ROBINSON JOSEPH R ET AL) 5 July 2001 (2001-07-05)  examples 1-3	1-6, 8-17, 20, 22-29
A	GB 1 226 821 A (FARAH MANUFACTURING COMPANY) 31 March 1971 (1971-03-31) the whole document	1-29
A	WO 99 37308 A (BERBERICH JOHANNA ;BAYER AG (DE); POERTNER CAROLA (DE)) 29 July 1999 (1999-07-29) the whole document	1-29.

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 July 2003

Date of mailing of the international search report

21/07/2003

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP 03/01

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2001006677	A1	05-07-2001	NONE			
GB 1226821	A	31-03-1971	AU BE DE FR NL	3852968 A 716332 A 1767571 A1 1579590 A 6807503 A	04-12-1969 04-11-1968 02-01-1970 29-08-1969 02-12-1969	
WO 9937308	A	29-07-1999	DE AU WO	19802700 A1 2517199 A 9937308 A1	29-07-1999 09-08-1999 29-07-1999	

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

International Aktenzeichen  
PCT/EP 03/0A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/70 A61K9/46 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/006677 A1 (ROBINSON JOSEPH R ET AL) 5. Juli 2001 (2001-07-05)  Beispiele 1-3	1-6, 8-17, 20, 22-29
A	GB 1 226 821 A (FARAH MAUNFACTURING COMPANY) 31. März 1971 (1971-03-31) das ganze Dokument	1-29
A	WO 99 37308 A (BERBERICH JOHANNA ; BAYER AG (DE); POERTNER CAROLA (DE)) 29. Juli 1999 (1999-07-29) das ganze Dokument	1-29

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  10. Juli 2003	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  21/07/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Boulois, D

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/0032

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2001006677	A1	05-07-2001		KEINE		
GB 1226821	A	31-03-1971		AU 3852968 A	04-12-1969	
				BE 716332 A	04-11-1968	
				DE 1767571 A1	02-01-1970	
				FR 1579590 A	29-08-1969	
				NL 6807503 A	02-12-1969	
WO 9937308	A	29-07-1999		DE 19802700 A1	29-07-1999	
				AU 2517199 A	09-08-1999	
				WO 9937308 A1	29-07-1999	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/01052

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 25–29 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

## Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.